



(D1)

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 38/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/47159 (43) Date de publication internationale: 23 septembre 1999 (23.09.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00563</p> <p>(22) Date de dépôt international: 12 mars 1999 (12.03.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/03125 13 mars 1998 (13.03.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS [FR/FR]; 3, avenue Victoria, F-75004 Paris RP (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GRESSENS, Pierre [FR/FR]; 29, rue Clavel, F-75019 Paris (FR). ROBBERECHT, Patrick [BE/BE]; 65, avenue de Visé, B-1170 Bruxelles (BE).</p> <p>(74) Mandataires: ORES, Béatrice etc.; Cabinet Orès, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</p>	
(54) Title: USE OF VIP ANALOGUES FOR PREVENTING AND TREATING BRAIN DAMAGE IN HUMAN BABIES		
(54) Titre: UTILISATION D'ANALOGUES DU VIP DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES LÉSIONS CÉRÉBRALES DU NOUVEAU-NÉ HUMAIN		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns a novel use of VIP analogues for preventing and/or treating brain damage in a human foetus, baby or infant. Said VIP analogue is selected from the group consisting of cyclic VIP analogues and non-cyclic VIP derivatives of 28 amino acids comprising in N-terminal position a N-acetyl group, then Glu in position 8 (Glu⁸), Lys in position 12 (Lys¹²), polyclonal goat in position 17 (Nle¹⁷), Ala in position 19 (Ala¹⁹), X1 in position 21, X2 in position 25, Leu in position 26 (Leu²⁶), Lys in position 27 and 28 (Lys²⁷ and Lys²⁸), Gly in position 29 and 30 (Gly²⁹ and Gly³⁰) and Thr in position 31 (Thr³¹), X1 representing Lys (Lys²¹) or Nle (Nle²¹) and X2 representing Asp (Asp²⁵) or Asn (Asn²⁵).</p>		
(57) Abrégé		
<p>Nouvelle utilisation d'analogues du VIP, dans la prévention et/ou le traitement des lésions cérébrales du fœtus, du nouveau-né ou du jeune nourrisson humains. Ledit analogue du VIP est sélectionné dans le groupe constitué par les analogues cycliques du VIP et des dérivés du VIP non cycliques de 28 acides aminés comprenant en position N-terminale un groupe N-acétyl, puis Glu en position 8 (Glu⁸), Lys en position 12 (Lys¹²), norleucine en position 17 (Nle¹⁷), Ala en position 19 (Ala¹⁹), X1 en position 21, X2 en position 25, Leu en position 26 (Leu²⁶), Lys en positions 27 et 28 (Lys²⁷ et Lys²⁸), Gly en positions 29 et 30 (Gly²⁹ et Gly³⁰) et Thr en position 31 (Thr³¹), X1 représentant Lys (Lys²¹) ou Nle (Nle²¹) et X2 représentant Asp (Asp²⁵) ou Asn (Asn²⁵).</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

UTILISATION D'ANALOGUES DU VIP DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES LESIONS CEREBRALES DU NOUVEAU-NE HUMAIN.

La présente Invention est relative à une nouvelle utilisation
5 d'analogues du VIP, dans la prévention et/ou le traitement des lésions cérébrales du nouveau-né humain.

On entend par « nouveau-né » au sens de la présente invention, aussi bien le fœtus, le nouveau-né prématuré ou à terme que le jeune nourrisson.

10 Initialement, le peptide intestinal vasoactif (VIP) a été isolé et purifié, à partir de l'intestin de porc.

Ce peptide comprend 28 aminoacides :

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN-NH₂(SEQ NO:1) et présente une homologie importante avec la sécrétine et le glucagon.

15 Des neurones contenant du VIP ont été localisés par immunotest dans différents tissus : système endocrine, système exocrine, tissus musculaires lisses.

Le VIP présente de nombreuses activités biologiques, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal et du système circulatoire ; il
20 présente en particulier une action de relaxation des muscles lisses. Il a été préconisé dans la relaxation des muscles lisses bronchiques et par voie de conséquence dans le traitement de l'asthme.

D'autres activités biologiques ont été décrites pour le VIP. En particulier, il a été montré (*Pierre Gressens et al., J. Clin. Investig., 1997, 100, 2,*
25 390-97) que le VIP présente un rôle protecteur contre les lésions excitotoxiques induites par l'iboténate dans le cerveau de souris en développement.

En effet, ces Auteurs ont montré que les lésions induites chez les rongeurs par l'injection d'iboténate miment certains désordres architecturaux néopalliaux observés en pathologie humaine, à divers stades de la
30 grossesse.

Les lésions du cerveau humain apparaissent chez le nouveau-né à terme ou prématuré, généralement par manque d'oxygène ; ceci peut également survenir pendant la grossesse. Ce manque d'oxygène est une cause majeure de séquelles neurologiques.

5 Les différentes lésions qui ont pu être observées, sont essentiellement des lésions du cortex cérébral ou des lésions de la substance blanche (prématuré).

Le modèle chez la souris obtenu par injection intracérébrale d'iboténate reproduit :

10 - des lésions du cortex cérébral, semblables à celles observées chez le fœtus humain entre 16 et 25 semaines de grossesse, lorsque l'iboténate est injecté le jour de la naissance (J_N),

- des lésions du cortex cérébral semblables aux lésions du nouveau-né humain à terme, lorsque l'injection d'iboténate est effectuée à J_N +
15 5 et

- des lésions de la substance blanche, semblables aux lésions du prématuré humain, lorsque l'iboténate est injecté à J_N + 5.

De manière plus précise :

. la dépopulation neuronale spécifique dans les couches V et
20 Via rappelle la microgyrie observée entre 22 et 28 semaines après la conception chez la femme ;

. les lésions corticales diffuses et les kystes de la substance blanche constituent un modèle de lésions observées en période périnatale chez l'être humain : leucomalacie périventriculaire du prématuré et accident
25 cortico-souscortical du nouveau-né à terme.

Le modèle décrit ci-dessus, qui constitue un bon modèle des lésions cérébrales du nouveau-né à terme ou prématuré humain, permet de tester des substances qui pourraient présenter un effet de neuro-protection

dans le cadre des lésions cérébrales d'origine pré ou périnatales du nouveau-né prématuré et à terme.

P. Gressens et al. ont montré, dans l'article précité, qu'à J_N le VIP protège les lésions corticales et qu'à J_N+5, le VIP protège la substance
5 blanche mais pas les lésions corticales. En effet, il semble que le VIP, injecté par voie intracérébrale, présente essentiellement une action préventive sur la polymicrogyrie et la leucomalacie périventriculaire.

Toutefois le VIP a l'inconvénient de n'être actif que par voie intracérébrale et seulement à titre préventif ; cela présente donc un intérêt
10 limité, pour une utilisation chez le prématuré ou le nouveau-né.

Les Inventeurs se sont en conséquence donné pour but de pourvoir à des composés qui puissent être administrés par voie générale (parentérale ou orale) et qui puissent avoir aussi bien une action préventive qu'une action curative.

15 La présente Invention a pour objet l'utilisation d'un analogue du VIP pour l'obtention d'un médicament pour la prévention ou le traitement des lésions cérébrales du fœtus, du nouveau-né prématuré ou à terme ou du jeune nourrisson humains, ledit analogue du VIP étant sélectionné dans le groupe constitué par les analogues cycliques du VIP et des dérivés du VIP non
20 cycliques de 28 aminoacides comprenant en position N-terminale un groupe N-acétyl, puis Glu en position 8 (Glu⁸), Lys en position 12 (Lys¹²), norleucine en position 17 (Nle¹⁷), Ala en position 19 (Ala¹⁹), X1 en position 21, X2 en position 25, Leu en position 26 (Leu²⁶), Lys en positions 27 et 28 (Lys²⁷ et Lys²⁸), Gly en position 29 et 30 (Gly²⁹ et Gly³⁰) et Thr en position 31 (Thr³¹), X1
25 représentant Lys (Lys²¹) ou Nle (Nle²¹) et X2 représentant Asp (Asp²⁵) ou Asn (Asn²⁵).

Un certain nombre de ces analogues cycliques du VIP ont notamment été décrits dans la Demande de Brevet Européen 0 536 741

(HOFFMAN-LAROCHE). Un analogue cyclique du VIP est un peptide dans lequel la chaîne latérale d'un des acides aminés dudit peptide est attaché, de manière covalente, à la chaîne latérale d'un autre acide aminé dudit peptide. Plus de 70 analogues cycliques du VIP sont décrits dans cette Demande de Brevet européen n° 0 536 741.

Il a été montré qu'ils ont une action intéressante sur la relaxation du muscle lisse trachéo-bronchial et qu'en outre, ils présentent une biodisponibilité significativement améliorée par rapport au VIP. En outre, ils ne présentent pas d'effets indésirables cardiovasculaires.

Les Inventeurs ont trouvé, de manière surprenante, que ces différents analogues du VIP ont aussi bien un effet protecteur que curatif sur les lésions cérébrales mimant les lésions observées chez le nouveau-né à terme ou chez le prématuré, de préférence chez le prématuré et qu'ils pouvaient être administrés par voie systémique (voie parentérale ou voie orale, par exemple), car ils passent effectivement la barrière hématoencéphalique.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'Invention, ledit analogue de VIP cyclique présente de préférence l'une des séquences suivantes :

Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:2)

Ac-HSDAVFTENYTKLRKRNLeAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:3)

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, l'analogue du VIP non cyclique selon l'invention présente de préférence l'une des séquences suivantes :

Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:4)

Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKNLeYLNNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:5)

Alors que le VIP injecté par voie intracérébrale protège le cerveau de la souris contre les lésions induites par l'iboténate au niveau du cortex cérébral à J_N et de la substance blanche à J_N + 5, les différents analogues

VIP protègent par voie systémique (voie intrapéritonéale dans le cas de la souris), de manière significative, la substance blanche à $J_N + 5$ et le cortex à J_N .

De manière surprenante, ces effets à $J_N + 5$ s'observent si les analogues du VIP sont administrés dans les 8 à 12 heures après l'injection d'iboténate, ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés en traitement curatif.

De manière surprenante, les Inventeurs ont trouvé que de tels dérivés protègent le cerveau en développement, surtout la substance blanche, contre des lésions cérébrales ressemblant aux lésions du nouveau-né prématuré, et dans une moindre mesure du nouveau-né à terme ou à certaines lésions ischémiques touchant le cerveau foetal.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, ledit analogue de VIP est destiné à être administré à une dose unitaire comprise entre 2 à 5 mg/kg, de préférence de 4 mg/kg par voie parentérale ou par voie orale.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention ainsi qu'aux dessins annexés, dans lesquels :

- la figure 1 illustre les résultats comparatifs obtenus avec le VIP (SEQ ID NO:1) et deux VIP cycliques respectivement de SEQ ID NO:2 et SEQ ID NO:3, sur la taille des lésions corticales en μm , lorsque l'iboténate est administré à J_N ;

- les figures 2 et 3 illustrent l'effet du VIP cyclique de SEQ ID NO:2 sur les lésions corticales et sur les lésions de substance blanche, cinq jours après la naissance ($J_N + 5$) ; les injections sont effectuées soit par voie intracérébrale, soit par voie intrapéritonéale, simultanément ou après l'injection d'iboténate ;

- les figures 4 et 5 correspondent à une étude comparée des effets des analogues de VIP cyclique de SEQ ID NO:2 et de SEQ ID NO:3

administrés par voie intrapéritonéale par rapport au VIP injecté par voie intracérébrale à J_N+5 : effets sur les lésions corticales (figure 4) et effets sur les lésions de substance blanche (figure 5).

Dans l'ensemble de ces figures : * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$
5 (ANOVA + test de comparaison multiple de Dunnett par rapport aux contrôles (iboténate seul)).

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

10 **EXEMPLE :**

Les souris sont préparées comme décrit dans *J Clin. Investig.* précité.

Le VIP est injecté par voie intracérébrale à raison de 1 µg (dose par animal) et les VIP cycliques ont été injectés par voie intrapéritonéale
15 à raison de 10 µg (dose par animal).

On observe :

- à J_N, c'est-à-dire le jour de la naissance, une diminution significative de la taille des lésions corticales, exprimées en µm, lorsque l'iboténate est administré en même temps que le VIP ou l'un des analogues
20 cycliques du VIP ;

- à J_N+5, une diminution de la taille des lésions de substance blanche significative aussi bien après injection par voie intracérébrale que par voie intrapéritonéale de l'analogue cyclique du VIP de SEQ ID NO:2 (figure 2), alors que la diminution de la taille des lésions corticales, exprimée en µm
25 (figure 3) n'est significative que lorsque l'analogue cyclique du VIP de SEQ ID NO:2 est administré par voie parentérale.

La figure 2 montre également que le VIP administré par voie intrapéritonéale ne présente aucune activité sur les lésions de substance

blanche, alors qu'aux mêmes doses l'analogue cyclique du VIP de SEQ ID NO:2 présente une activité significative.

Ces résultats montrent un effet particulièrement significatif du VIP cyclique de SEQ ID NO:2 dans la neuroprotection de la substance
5 blanche.

Ces résultats sont particulièrement intéressants du fait qu'un tel modèle reproduit les lésions du prématuré humain.

Les figures 4 et 5 montrent que l'analogue cyclique du VIP de SEQ ID NO:2, injecté par voie intracérébrale ou par voie intrapéritonéale,
10 protège significativement la substance blanche et assure une certaine protection du cortex cérébral, surtout en intrapéritonéale, à J_N+5.

Ces effets à J_N+5 s'observent si l'analogue cyclique du VIP de SEQ ID NO:2 est administré dans les 8 à 12 premières heures après l'injection d'iboténate ; ceci signifie qu'on dispose chez l'homme d'un délai de 12 heures
15 pour agir en cas de lésion cérébrale. Le traitement dans ce laps de temps est important.

Ces résultats montrent également que l'analogue cyclique de VIP de SEQ ID NO:3, injecté par voie intrapéritonéale, reproduit les effets neuroprotecteurs de l'analogue cyclique de VIP de SEQ ID NO:2, tant au
20 niveau du cortex à J_N que de la substance blanche à J_N+5.

L'ensemble de ces résultats montrant que l'analogue cyclique de VIP de SEQ ID NO:2 et son dérivé, l'analogue cyclique de VIP de SEQ ID NO:3 possèdent des propriétés anti-excitotoxiques permettant, dans un modèle animal *in vivo*, de protéger le cerveau en développement (surtout la
25 substance blanche) contre des lésions cérébrales ressemblant aux lésions du nouveau-né prématuré ou à certaines lésions ischémiques touchant le cerveau foetal.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et

d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1°) Utilisation d'un analogue du VIP sélectionné dans le groupe constitué par les analogues cycliques du VIP et des dérivés du VIP non cycliques de 28 aminoacides comprenant en position N-terminale un groupe N-acétyle, puis Glu en position 8 (Glu⁸), Lys en position 12 (Lys¹²), norleucine en position 17 (Nle¹⁷), Ala en position 19 (Ala¹⁹), X1 en position 21, X2 en position 25, Leu en position 26 (Leu²⁶), Lys en positions 27 et 28 (Lys²⁷ et Lys²⁸), Gly en position 29 et 30 (Gly²⁹ et Gly³⁰) et Thr en position 31 (Thr³¹), X1 représentant Lys (Lys²¹) ou Nle (Nle²¹) et X2 représentant Asp (Asp²⁵) ou Asn (Asn²⁵), pour l'obtention d'un médicament pour la prévention ou le traitement des lésions cérébrales du fœtus, du nouveau-né prématuré ou à terme ou du jeune nourrisson humains.

2°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit analogue de VIP est destiné à être administré par voie systémique.

3°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit analogue de VIP cyclique présente de préférence l'une des séquences suivantes :

Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:2)

Ac-HSDAVFTENYTKLRKRN^eAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:3)

4°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'analogue du VIP non cyclique présente de préférence l'une des séquences suivantes :

Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKKYLNDLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:4) 67.7

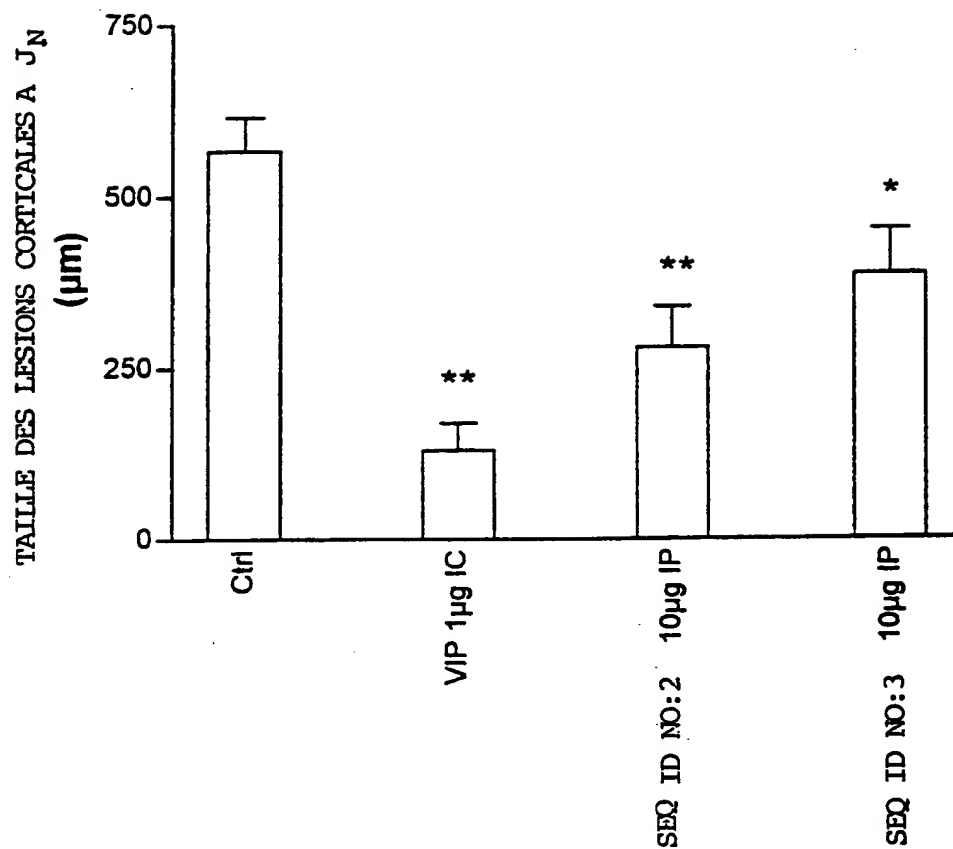
Ac-HSDAVFTENYTKLRKQNL^eAAKN^eYLNNLKKGGT-NH₂ (SEQ ID NO:5)

5°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que dans le traitement des lésions cérébrales de la substance blanche du nouveau-né humain prématuré, ledit médicament est destiné à être administré dans les 8 à 12 heures après l'apparition desdites lésions.

6°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné à être administré à une dose unitaire comprise entre 2 à 5 mg/kg, de préférence de 4 mg/kg, par voie parentérale ou par voie orale.

1/3

T0h-IC/IP

FIGURE 1

2/3

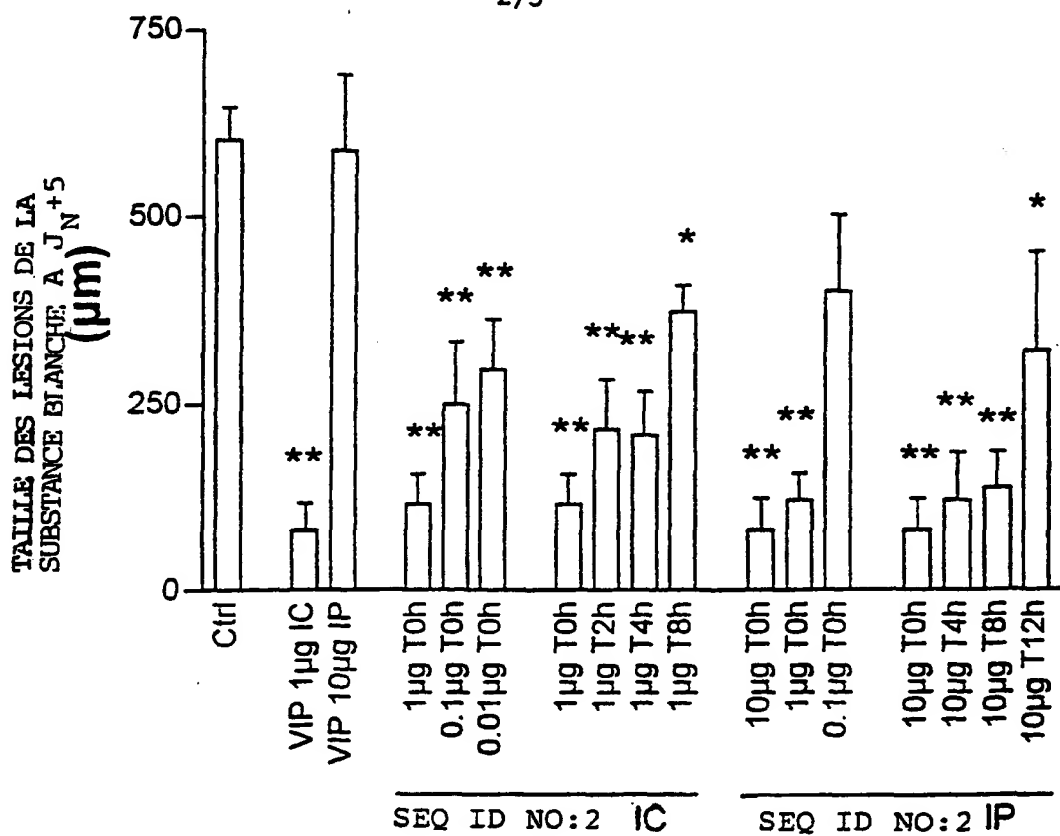


FIGURE 2

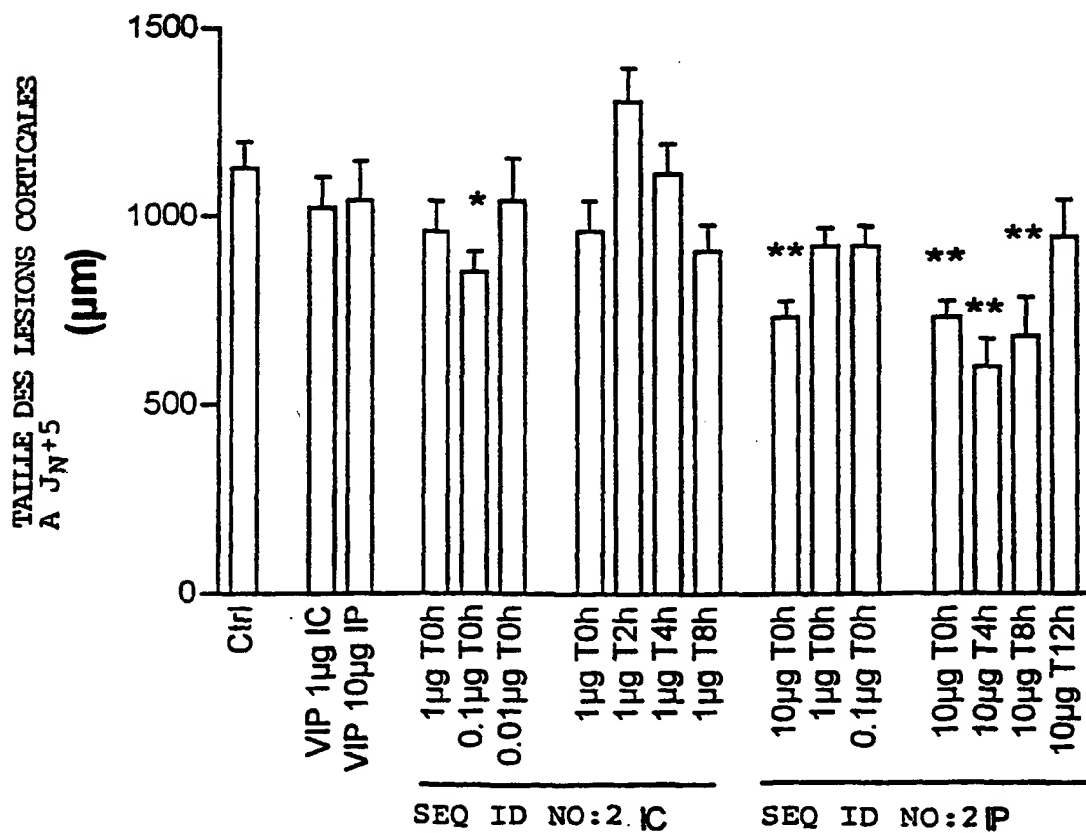


FIGURE 3

3/3

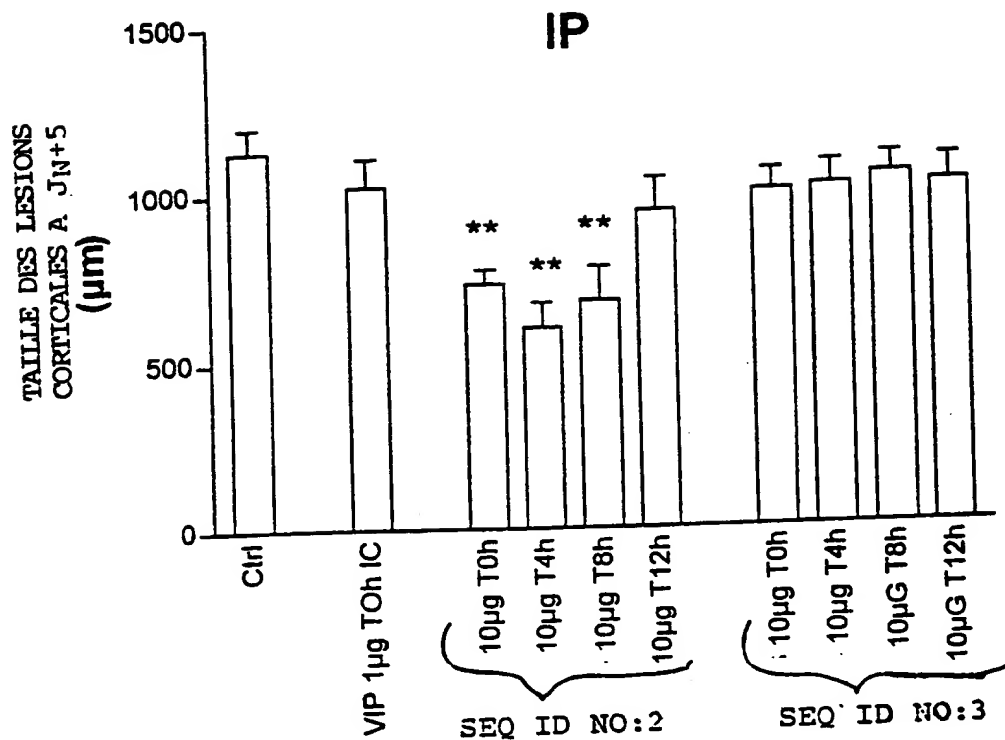


FIGURE 4

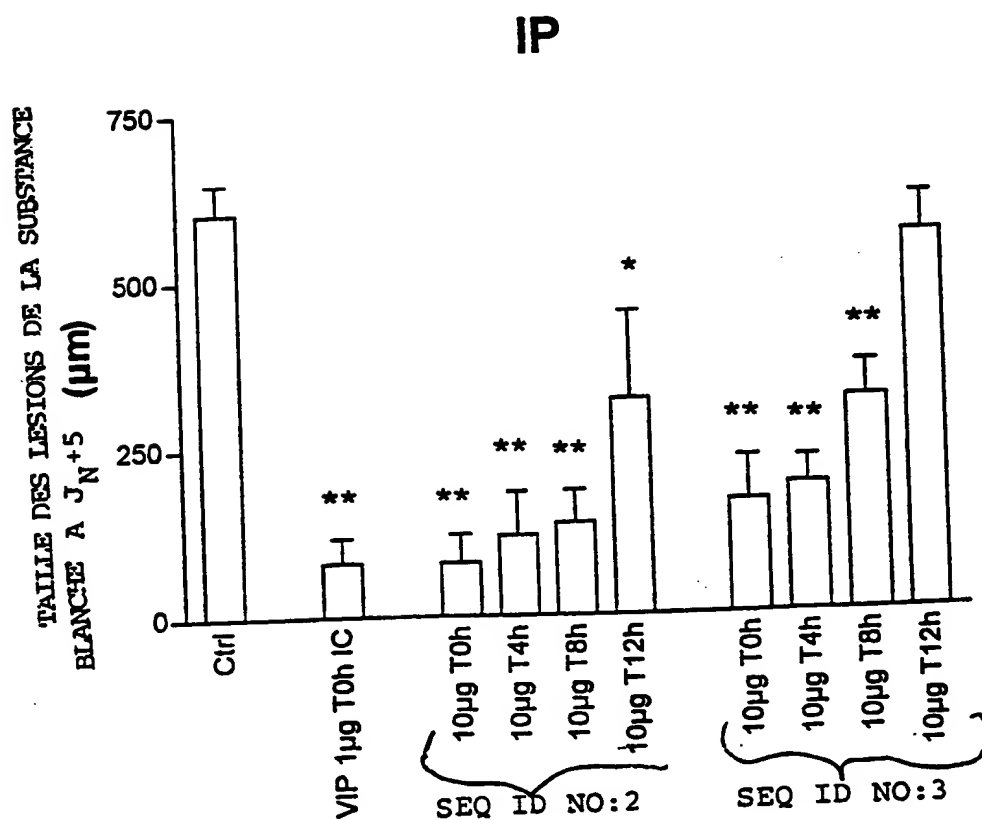


FIGURE 5

LISTE DE SEQUENCES

- <110> ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS
GRESSENS, Pierre
ROBBERECHT, Patrick
- <120> UTILISATION D'ANALOGUES DU VIP DANS LA PREVENTION ET LE
TRAITEMENT DES LESIONS CEREBRALES DU NOUVEAU-NE HUMAIN
- <130> cmgblorm1020-4fr
- <140>
<141>
- <150> FR9803125
<151> 1998-03-13
- <160> 5
- <170> PatentIn Ver. 2.1
- <210> 1
<211> 28
<212>
<213> Suis sp.
- <400> 1
hsdavftdny trlrkqmvk kylnsiln 28
- <210> 2
<211> 31
<212>
<213> Séquence artificielle
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> Nle
- <220>
<223> Description de la séquence artificielle:Analogue
de VIP
- <400> 2
HSDAVFTENY TKLRKQXAAK KYLNDLKKGG T 31
- <210> 3
<211> 31
<212>
<213> Séquence artificielle
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> Nle
- <220>
<223> Description de la séquence artificielle:Analogue
de VIP
- <400> 3
HSDAVFTENY TKLRKRXAAK KYLNDLKKGG T 31
- <210> 4
<211> 31
<212>

<213> Séquence artificielle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)

<223> Nle

<220>

<223> Description de la séquence artificielle:Analogue
de VIP

<400> 4

HSDAVFTENY TKLRKQXAAK KYLNDLKKGG T

31

<210> 5

<211> 33

<212>

<213> Séquence artificielle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)

<223> Nle

<220>

<223> Description de la séquence artificielle:Analogue
de VIP

<400> 5

HSDAVFTENY TKLRKQXAAK NLEYLNNLKK GGT

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRESSENS P ET AL: "Vasoactive intestinal peptide prevents excitotoxic cell death in the murine developing brain." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1997 JUL 15) 100 (2) 390-7, XP002086874 cited in the application the whole document	1-6
A	WU J.Y. ET AL.: "Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period" PEPTIDES, vol. 18, no. 8, 1997, pages 1131-1137, XP002086875 the whole document	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 1999

Date of mailing of the international search report

02/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00563

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HILL, JOANNA M. ET AL: "Blockade of VIP during neonatal development induces neuronal damage and increases VIP and VIP receptors in brain" ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1994), 739(MODELS OF NEUROPEPTIDE ACTION), 211-225, XP002086876 the whole document	1-6
A	EP 0 620 008 A (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY) 19 October 1994 (1994-10-19) the whole document	1-6
A	WO 97 29126 A (HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 14 August 1997 (1997-08-14) the whole document	1-6
P,X	GRESSENS P: "'Vasoactive intestinal peptide: a novel neurotrophic factor!. Le peptide vasoactif intestinal: un nouveau facteur neurotrophique." ARCHIVES DE PEDIATRIE, (1998 JUN) 5 (6) 654-60, XP002112638 the whole document	1-6
P,X	ZUPAN V ET AL: "Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide II vasoactive intestinal peptide 2 receptor in mouse neocortical astrocytogenesis." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, (1998 MAY) 70 (5) 2165-73. , XP002112639 the whole document	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00563

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 620008 A	19-10-1994	CN 1100327 A	22-03-1995
		DE 69418931 D	15-07-1999
		JP 7069919 A	14-03-1995
WO 9729126 A	14-08-1997	AU 1596397 A	28-08-1997
		CN 1210543 A	10-03-1999
		CZ 9802516 A	11-11-1998
		EP 0879246 A	25-11-1998
		NO 983626 A	07-08-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 99/00563

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K38/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GRESSENS P ET AL: "Vasoactive intestinal peptide prevents excitotoxic cell death in the murine developing brain." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1997 JUL 15) 100 (2) 390-7, XP002086874 cité dans la demande le document en entier	1-6
A	WU J.Y. ET AL.: "Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period" PEPTIDES, vol. 18, no. 8, 1997, pages 1131-1137, XP002086875 le document en entier	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée).

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le internationale No
PCT/FR 99/00563

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HILL, JOANNA M. ET AL: "Blockade of VIP during neonatal development induces neuronal damage and increases VIP and VIP receptors in brain" ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1994), 739(MODELS OF NEUROPEPTIDE ACTION), 211-225, XP002086876 le document en entier ----	1-6
A	EP 0 620 008 A (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY) 19 octobre 1994 (1994-10-19) le document en entier ----	1-6
A	WO 97 29126 A (HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 14 août 1997 (1997-08-14) le document en entier ----	1-6
P,X	GRESSENS P: "'Vasoactive intestinal peptide: a novel neurotrophic factor!. Le peptide vasoactif intestinal: un nouveau facteur neurotrophique." ARCHIVES DE PEDIATRIE, (1998 JUN) 5 (6) 654-60, XP002112638 le document en entier ----	1-6
P,X	ZUPAN V ET AL: "Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide II vasoactive intestinal peptide 2 receptor in mouse neocortical astrocytogenesis." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, (1998 MAY) 70 (5) 2165-73. , XP002112639 le document en entier -----	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. e Internationale No

PCT/FR 99/00563

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 620008 A	19-10-1994	CN 1100327 A	22-03-1995
		DE 69418931 D	15-07-1999
		JP 7069919 A	14-03-1995
WO 9729126 A	14-08-1997	AU 1596397 A	28-08-1997
		CN 1210543 A	10-03-1999
		CZ 9802516 A	11-11-1998
		EP 0879246 A	25-11-1998
		NO 983626 A	07-08-1998

